



⑯ ⑯ Aktenzeichen: 101 46 251.4  
⑯ ⑯ Anmeldetag: 20. 9. 2001  
⑯ ⑯ Offenlegungstag: 17. 4. 2003

**DE 101 46 251 A 1**

⑯ ⑯ Anmelder:  
Grünenthal GmbH, 52078 Aachen, DE  
⑯ ⑯ Vertreter:  
Kutzenberger & Wolff, 50668 Köln

⑯ ⑯ Erfinder:  
Rupprecht, Herbert, Prof. Dr., 93053 Regensburg, DE; Zinzen, Stephan, Dr., 22299 Hamburg, DE  
⑯ ⑯ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht zu ziehende Druckschriften:  
DE 37 20 265 C2  
DE 24 61 121 B2  
DE 27 26 732 A1  
DE 94 22 327 U1  
DE 10 77 582 B  
US 37 61 305  
US 33 60 900

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

⑯ ⑯ Vorrichtung zur Herstellung eines pharmazeutischen Films  
⑯ ⑯ Die vorliegende Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Herstellung eines pharmazeutischen Films, aufweisend mindestens eine Sprühvorrichtung zur Versprühung mindestens eines filmbildenden Polymers und mindestens eines Wirkstoffs, einen Trockner und ein Transportband, mit dem mindestens eine Platte, auf der der Film aufgebracht wird, transportiert wird.

## Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Herstellung eines wirkstoffhaltigen, vorzugsweise pharmazeutischen Films aufweisend mindestens eine Sprühvorrichtung zur Versprühung mindestens eines filmbildenden Polymers, ggf. weiterer filmbildender Komponenten und mindestens eines Wirkstoffs oder deren entsprechende Lösungen, einen Trockner und ein Transportband, mit dem mindestens eine Platte, auf der der Film aufgebracht wird, transportiert wird.

[0002] Wirkstoffhaltige Filme haben eine immer größere Bedeutung erlangt. Dabei werden insbesondere pharmazeutische Wirkstoffe in zunehmendem Maße transmukosal verabreicht.

[0003] Für wirkstoffhaltige Filme, insbesondere für transmukosale Applikation haben sich Polymerfilme, die diese Wirkstoffe aufweisen, als besonders vorteilhaftes Applikationsmittel erwiesen.

[0004] Es stellte sich deshalb die Aufgabe, eine Vorrichtung zur Herstellung eines wirkstoffhaltigen, vorzugsweise pharmazeutischen Films, u. a. geeignet zur transmukosalen Applikation, zur Verfügung zu stellen.

[0005] Gelöst wird diese Aufgabe erfindungsgemäß durch eine Vorrichtung zur Herstellung eines wirkstoffhaltigen, vorzugsweise pharmazeutischen Films aufweisend mindestens eine Sprühvorrichtung zur Versprühung mindestens eines filmbildenden Polymers und mindestens eines Wirkstoffes, mindestens einen Trockner und ein Transportband, mit dem mindestens eine Platte, auf die der Film aufgebracht wird, transportiert wird.

[0006] In einer bevorzugten Ausführungsform ist das Transportband ein Endlosband mit vorzugsweise zwei parallel laufenden Ketten. Die Ketten sind vorzugsweise über Stangen, vorzugsweise Stahlstangen, miteinander verbunden. Auf diesen Stangen werden vorzugsweise die Aufnahmeverrichtungen für die Platten montiert.

[0007] Diese Platten sind vorzugsweise Glasplatten, die vorzugsweise mit einem Federclip gegen die Halterungen ihrer Aufnahmeverrichtung gedrückt werden. Vorzugsweise weist die erfindungsgemäße Vorrichtung 20 bis 30 Platten auf.

[0008] Die Ketten laufen auf Gleitschienen, um Schwingungen der Platten zu vermeiden. Vorzugsweise werden die Ketten mit einem Elektromotor mit elektronischer Drehzahlregelung angetrieben. Die Kettengeschwindigkeit lässt sich vorzugsweise in einem Bereich von 1,5 bis 12 cm pro Sekunde regulieren. Die Geschwindigkeit, mit der die Platten das Sprühsystem passieren, hat einen Einfluss auf die pro Zyklus aufgesprühte Polymermenge. Je langsamer die Kette sich bewegt, desto mehr Polymer wird auf die Träger aufgetragen. Die Kettendrehzahl muß deshalb mit der Pumprate und der Trocknungstemperatur abgeglichen werden.

[0009] Die erfindungsgemäß vorhandene Sprühvorrichtung besteht aus mindestens einer Pumpe und einer Sprühdüse, wobei die Pumpe Flüssigkeit zu der Sprühdüse pumpt und die Sprühdüse die Flüssigkeit fein verteilt. Vorzugsweise ist die Pumpe eine Zahnradpumpe. Mit der Pumpe können die zu versprühenden filmbildenden Komponenten – und/oder Wirkstoffmengen – so reguliert werden, daß beispielsweise der gebildete Film beim Umlenken der Platten bereits ausreichend fest ist.

[0010] Vorzugsweise ist zusätzlich zwischen der Pumpe und der Düse ein Nadelventil angeordnet, um zu vermeiden, daß sich ein zu hoher Druck in den Pumpen bzw. Leitungen aufbaut und daß keine Flüssigkeit nach Beendigung des Pumpens nachtropft. Das Nadelventil kann in die Düse integriert sein. Vorzugsweise wird das Nadelventil beim Ein-

schalten der Pumpe geöffnet und beim Abschalten der Pumpe geschlossen.

[0011] In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird die Pumpe mit einer so hohen Scherkraft betrieben, daß die strukturviskose, filmbildende Polymerlösung die Viskosität von 10 mPas aufweist.

[0012] Die zum Einsatz kommenden Düsen sind vorzugsweise Zweistoffdüsen, aus denen ggf. verschiedene Lösungen gleichzeitig oder nacheinander versprüht werden können.

[0013] Bevorzugt werden Zweistoffdüsen eingesetzt, bei denen durch einen zusätzlichen Gasstrom die Form des die Düse verlassenden Strahls verändert werden kann.

[0014] Weiterhin bevorzugt weist die erfindungsgemäße Vorrichtung Mittel auf, mit denen der Düsenstrahlauftreffpunkt auf der Platte einstellbar ist. Durch diese Einstellung wird eine möglichst gleichmäßige Verteilung der filmbildenden Komponenten auf der Platte erreicht. Sofern der Film nicht nur aus einem filmbildenden Polymeren, sondern ggf. aus weiteren Komponenten, wie z. B. mit den Polymeren reagierenden Vernetzern, aufgebaut ist, sollte der Düsenstrahlauftreffpunkt der entsprechenden Lösungen möglichst deckungsgleich sein und die Einstellung der Düsen vorzugsweise ein gleichzeitiges Versprühen der Lösungen erlauben.

[0015] Vorzugsweise sind die Sprühvorrichtungen jeweils mit unterschiedlichen Sprühmedien beaufschlagbar.

[0016] Das filmbildende Polymere und ggf. weitere Komponenten werden vorzugsweise etwas um den Rand der Platten herum versprüht, um eine bessere Fixierung des Films auf der Platte zu erzielen. Nach der Trocknung wird der Film dann mit einem flachen Messer auf diesem Rand beschnitten, damit der Film sich besser ablösen lässt.

[0017] Die erfindungsgemäß vorhandene Trocknung ist vorzugsweise eine Kombination aus Strahlungs- und konvektiver Trocknung, wobei die beiden Trocknungsarten vorzugsweise in einer Trocknungsvorrichtung gemeinsam vorliegen.

[0018] Vorzugsweise ist die erfindungsgemäße Vorrichtung eingehaust. Alternativ oder zusätzlich kann der Film vorzugsweise mit getrockneter Luft oder Preßluft umströmt werden, um einen Kontakt des gebildeten Films mit der Umgebungsluft zu vermeiden.

[0019] Die erfindungsgemäße Vorrichtung hat den Vorteil, daß Polymerfilme für die pharmazeutische Industrie in gewünschter Größe herstellbar sind. Diese pharmazeutischen Filme sind gut von der Platte ablösbar. Die Polymerfilme zeichnen sich durch eine hohe Gleichmäßigkeit der Schichtdicke aus. Mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist es möglich, Filmdicken mit beliebiger Stärke herzustellen. Des Weiteren ist es möglich, Mehrschichtfilme mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung zu produzieren. Der Verlust an filmbildendem Polymer oder Wirkstoff ist reduziert, weil der Strahl der Düsen einstellbar und justierbar ist.

[0020] Die erfindungsgemäße Vorrichtung ist einfach herzustellen und einfach zu warten.

[0021] Im folgenden wird die Erfindung anhand der Abb. 1–6 erläutert. Diese Erläuterungen sind lediglich beispielhaft und schränken den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

[0022] Fig. 1 zeigt eine schematische Darstellung der erfindungsgemäßen Vorrichtung.

[0023] Fig. 2 zeigt Details der Transportkette.

[0024] Fig. 3 zeigt die Aufsicht eines Düsenkopfes.

[0025] Fig. 4 zeigt die Auswirkungen des Luftstroms auf die Form des Strahls der Zweistoffdüse.

[0026] Fig. 5 zeigt Mittel zur Einstellung des Strahlauftreffpunktes.

[0027] Fig. 6 zeigt eine schematische Zeichnung der

## Trocknung.

[0028] In **Fig. 1** ist die erfindungsgemäße Vorrichtung schematisch dargestellt. Die Vorrichtung weist eine Endloskette **1** auf, die über zwei Axen läuft, von denen eine durch einen Elektromotor angetrieben ist. Auf der Kette **1** sind Glasplättchen **2** befestigt, auf die die filmbildenden Komponenten gesprüh werden. Die Plättchen werden in der durch die Pfeile angedeuteten Richtungen transportiert. Zunächst durchlaufen die Plättchen **2** eine Sprühstation **5**. Die Sprühstation **5** besteht aus zwei Düsen **3**, **3'**, die jeweils durch die Pumpen **4**, **4'** mit filmbildendem Polymer, ggf. weiteren filmbildenden Komponenten oder einer Wirkstofflösung beaufschlagt werden. Die Sprühdüsen sprühen die filmbildenden Komponenten wie Vernetzerlösungen oder die wirkstoffhaltige Lösung auf die Plättchen **2**. Zwischen den Pumpen **4**, **4'** und den Düsen **3**, **3'** ist jeweils ein Nadelventil (nicht dargestellt) angeordnet, das jeweils geöffnet wird, sobald die jeweilige Pumpe eingeschaltet und geschlossen wird, sobald die jeweilige Pumpe abgeschaltet wird. Die Düsen **3**, **3'** können entweder nacheinander oder gleichzeitig betrieben werden. Der Fachmann erkennt, daß sowohl die Düse **3** als auch die Düse **3'** mit unterschiedlichen filmbildenden Komponenten, wie z. B. Polymerlösungen, bzw. unterschiedlichen wirkstoffhaltigen Lösungen beaufschlagt werden können.

[0029] Nach der Besprühung mit der filmbildenden Polymerlösung – ggf. weiteren Komponenten – und/oder der Wirkstofflösung werden die Plättchen in eine Trocknung **6** transportiert. Die Trocknung **6** besteht aus einem oberen Trocknungselement **7** und einem unteren Trocknungselement **8**. Diese Trocknungselemente können sowohl Strahlungstrockner sein als auch auf konvektiver Basis arbeiten, wobei deren Kombination bevorzugt ist.

[0030] Nachdem die Plättchen das Trocknungselement **8** passiert haben, werden sie entweder von der Kette abgenommen und der Film von dem Plättchen entfernt, oder sie durchlaufen die gesamte Vorrichtung erneut, um beispielsweise einen Mehrschichtfilm oder größere Filmdicken zu erzeugen.

[0031] **Fig. 2** zeigt Details der Antriebskette bzw. der Halterung der Glasplättchen. Die Antriebskette **1** besteht aus zwei Ketten **9**, **9'**, die aus einer Vielzahl von einzelnen Gliedern besteht. Beide Ketten sind Endlosketten. Zwischen den Ketten **9**, **9'** sind Verbindungsstangen **10** angeordnet, auf denen die Aufnahmeverrichtungen **11** für die Glasplättchen **2** montiert sind. Die Glasplättchen haben eine Fläche von 3 x 10 cm und werden mit Federclips **12** gegen die Aufnahmeverrichtungen **11** gedrückt. Die Kette wird gleitend gelagert, um einen möglichst erschütterungsfreien Transport der Glasplättchen **2** zu gewährleisten.

[0032] **Fig. 3** zeigt eine Düse **3** oder **3'**. Die Düse **3**, **3'** weist eine Düsenöffnung **13** auf, aus der das filmbildende Polymer, weitere filmbildende Komponentenlösungen oder die Wirkstofflösung austritt. Um die Düsenöffnung ist ein Zerstäuberluftkranz **14** angeordnet, der die Flüssigkeit in kleinste Tropfen zerreißt. Weiter außen sind Strahlformungsdüsen **15** angeordnet, mit denen die Form des Strahls verändert werden kann. Beispielsweise kann mit den Strahlformungsdüsen ein kreisförmiger Sprühkegel in einen ovalen Sprühkegel verändert werden.

[0033] **Fig. 4** zeigt die Auswirkungen der Strahlformungsdüsen auf den Sprühkegel. Die Düsen sind in einem Winkel von 90°C zu den Glasplättchen angeordnet. Wie bereits in **Fig. 3** erläutert, strömt die Flüssigkeit **16** durch die Düsenöffnung **13** und wird durch die Luft **17**, die durch den Zerstäuberluftkranz **14** strömt, in feinste Tröpfchen zerrissen. In **Fig. 4a** sind die Strahlformungsdüsen geschlossen, so daß sich ein kreisförmiger Sprühkegel **19** ausbildet. In **Fig. 4b**

sind die Strahlformungsdüsen offen und Luft **18** drückt den Sprühkegel **19** so zusammen, daß sich eine ovale Form ergibt. Diese Form hat den Vorteil, daß das gesamte Glasplättchen **2**, das in der durch den Pfeil dargestellten Transportrichtung bewegt wird, in seiner vollen Breite mit filmbildenden Polymer- oder wirkstoffhaltiger Lösung besprüh wird.

[0034] In **Fig. 5** ist ein Mittel **20** zur Einstellung des Strahlauftreffpunktes dargestellt. Das Mittel besteht aus zwei Einstelldornen **21** und einer Skalierung **22**. Die Einstelldornen werden jeweils an den Düsen (nicht dargestellt) befestigt, und die Düsen werden so lang verstellt, bis der Strahlauftreffpunkt möglichst in der Mitte der Skalierung liegt, wobei die Skalierung senkrecht zur Transportrichtung ausgerichtet ist. Diese Einstellung des Strahlauftreffpunktes ermöglicht eine möglichst gleichbleibende Filmdicke über die gesamte Breite des Films.

[0035] **Fig. 6** zeigt eine schematische Darstellung des unteren und oberen Trocknungselementes **7**, **8**. In den Trocknungselementen werden die Prinzipien von Strahlungstrocknung und konvektivem Abtransport der Flüssigkeit miteinander kombiniert. Im unteren Gehäuseteil **26** des Trocknungselementes kommt ein Infrarotheizstab **25** als Energiequelle zur Verdunstung der Feuchtigkeit zum Einsatz. Ein Reflektor **23** schirmt das obere Gehäuse **27** von der Strahlung ab. Der Reflektor **23** schließt nicht bündig mit der Gehäusewand ab, sondern läßt einen beidseitigen Spalt von einigen Millimetern. Durch diesen strömt Pressluft **24** vom oberen Gehäuseteil **27** am Reflektor **23** vorbei nach unten auf die Plättchen **2** (nicht dargestellt). Die Pressluft **24** wird dabei seitlich zugeführt und über Luftverteiler **28** über die ganze Länge der Trockenelemente **7**, **8** verteilt. Das Trocknungselement gemäß **Fig. 6** wird jeweils oberhalb und unterhalb der Transportkette angebracht. Abstand und Winkel der Trocknungselemente können verändert werden.

[0036] In der Mitte des Transportsystems der erfindungsgemäßen Vorrichtung liegt ein Trennblech, das so angeordnet ist, daß sich eine obere und eine untere Trockenzone bildet. Die Trocknungsbedingungen in den Zonen können jeweils getrennt voneinander eingestellt werden.

## Patentansprüche

1. Vorrichtung zur Herstellung eines wirkstoffhaltigen, vorzugsweise pharmazeutischen Films aufweisend mindestens eine Sprühvorrichtung zur Versprühung mindestens eines filmbildenden Polymers und mindestens eines Wirkstoffs, mindestens einen Trockner und ein Transportband, mit dem mindestens eine Platte, auf die der Film aufgebracht wird, transportiert wird.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Band ein Endlosband mit vorzugsweise zwei parallel laufenden Ketten ist.

3. Vorrichtung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Ketten durch mindestens zwei Stangen miteinander verbunden sind, auf denen jeweils eine Platte montiert wird.

4. Vorrichtung nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Ketten auf Gleitschienen laufen.

5. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1–4, dadurch gekennzeichnet, daß die Platte eine Glasplatte ist.

6. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Sprühvorrichtung aus mindestens einer Pumpe und mindestens einer Sprühdüse besteht.

7. Vorrichtung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Pumpe eine Zahnradpumpe ist.

8. Vorrichtung nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß zwischen Pumpe und Sprühdüse, vorzugsweise als Teil der Düse, jeweils ein Ventil, vorzugsweise ein Nadelventil, angeordnet ist.

9. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 6–8, dadurch gekennzeichnet, daß die Scherkraft in der Pumpe so hoch ist, daß strukturviskose filmbildende Polymere eine Viskosität von  $\leq 10$  mPas aufweisen.

10. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 6–9, dadurch gekennzeichnet, daß die Düse eine Zweistoff-<sup>10</sup>düse ist.

11. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 6–9, dadurch gekennzeichnet, daß mit einem Gasstrom die Strahlform der Düse veränderbar ist.

12. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 6–11, dadurch gekennzeichnet, daß der Düsenstrahlauftreffpunkt relativ zu der Platte einstellbar ist.

13. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Sprühvorrichtung jeweils mit unterschiedlichen Sprühmedien <sup>20</sup>beaufschlagbar ist.

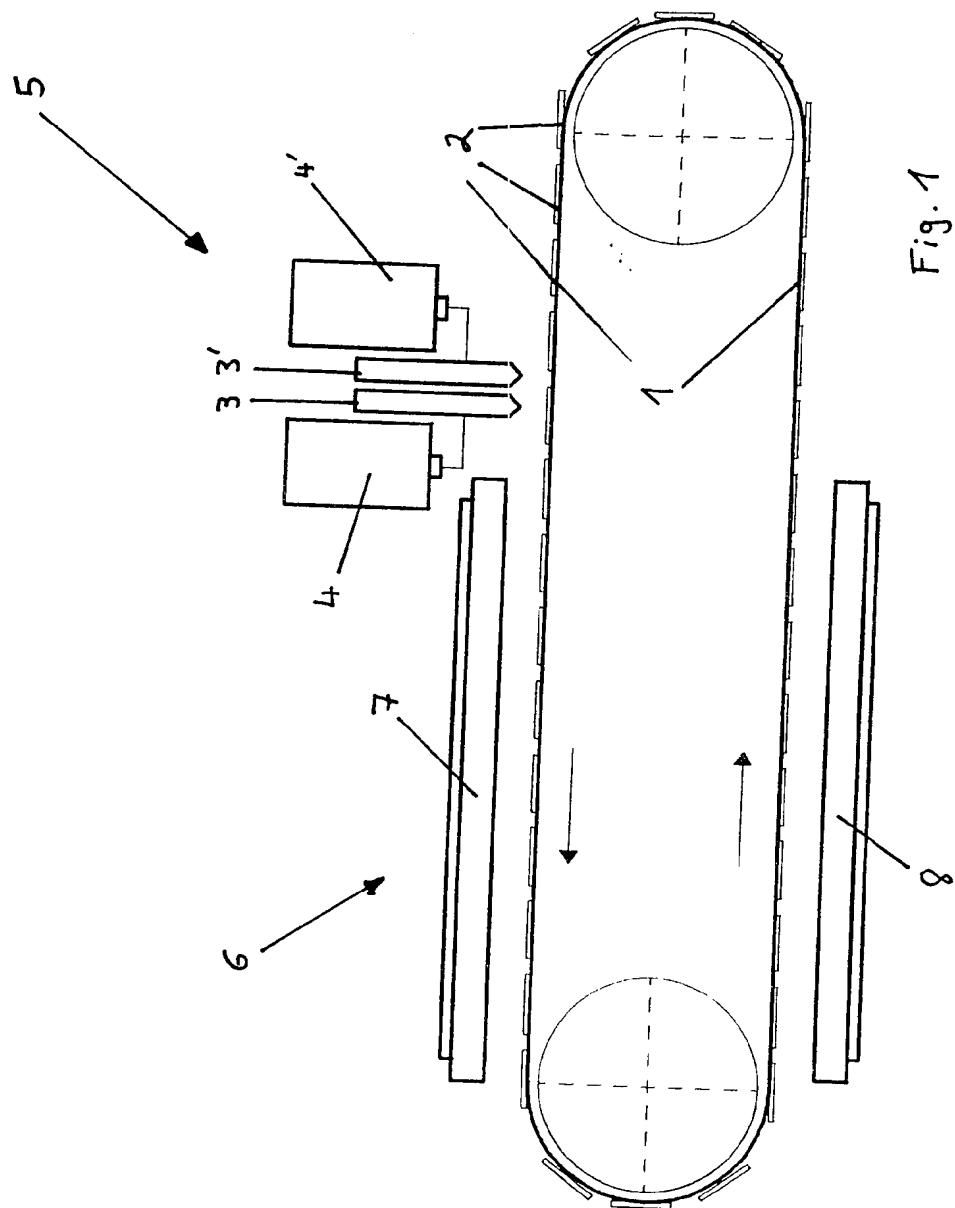
14. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine zusätzliche Sprühvorrichtung zum Versprühen weiterer filmbildender Komponenten aufweist.

15. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Trocknung eine Kombination aus Strahlungs- und konvektiver Trocknung ist.

16. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Vorrichtung eingehaust ist.

---

Hierzu 6 Seite(n) Zeichnungen



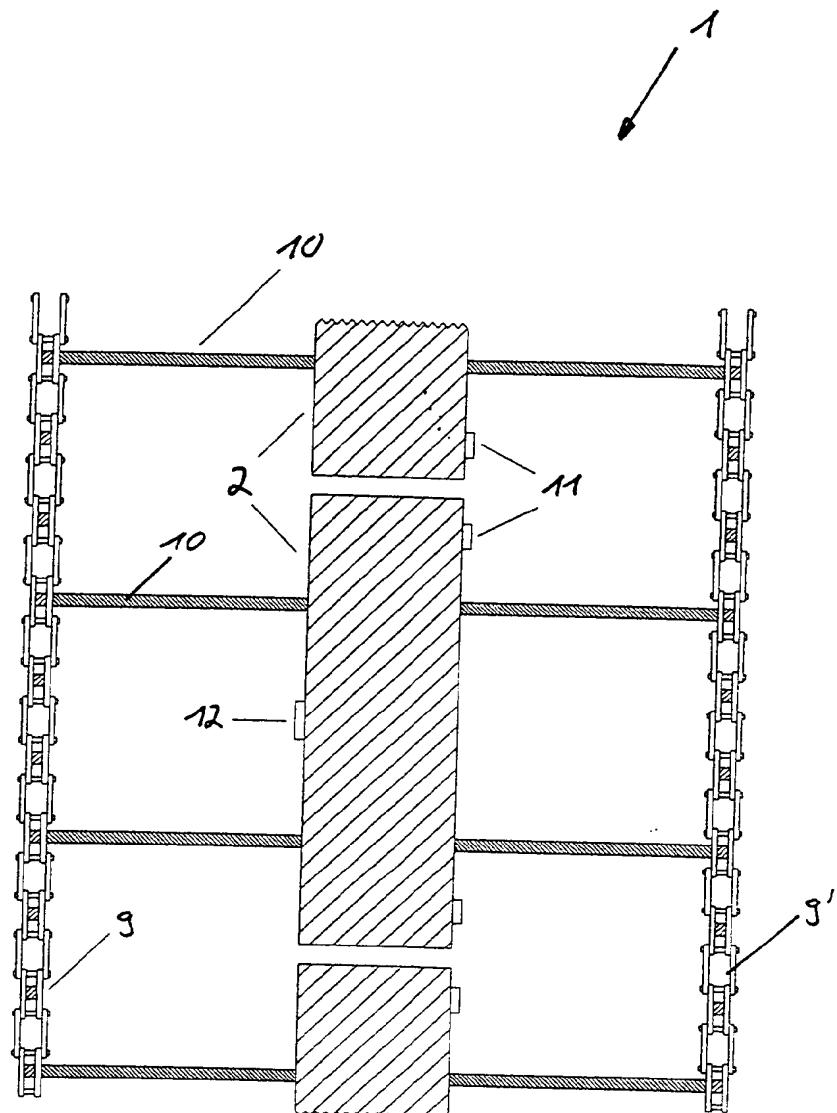


Fig. 2

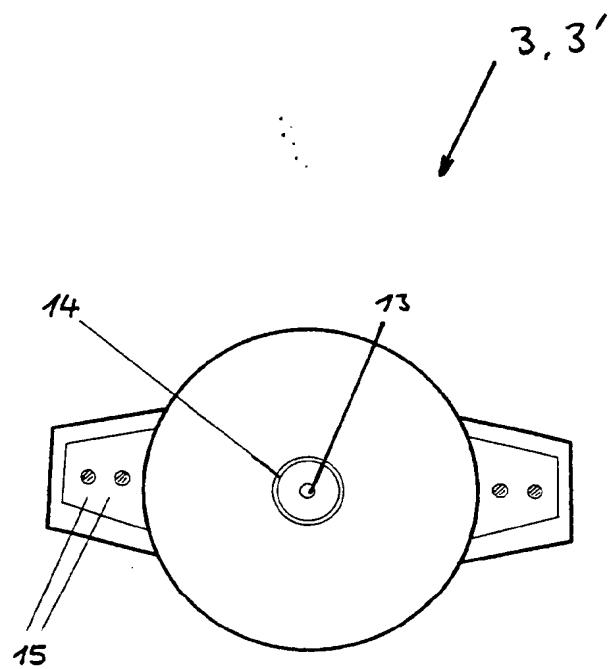


Fig. 3

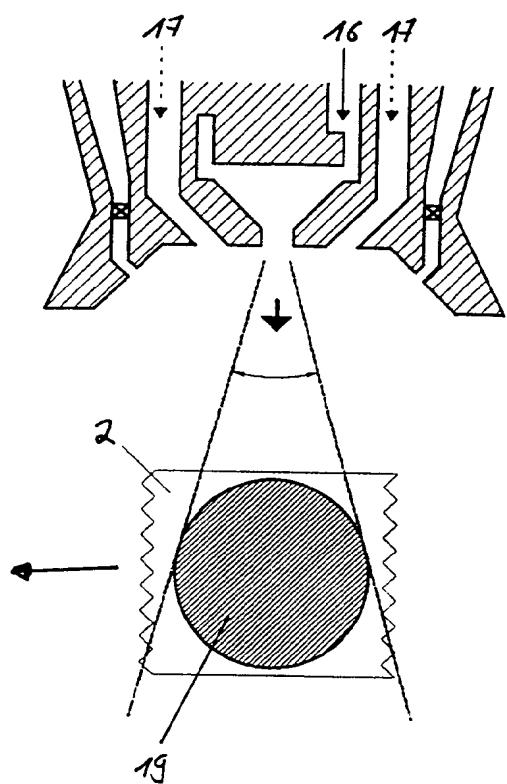


Fig. 4a

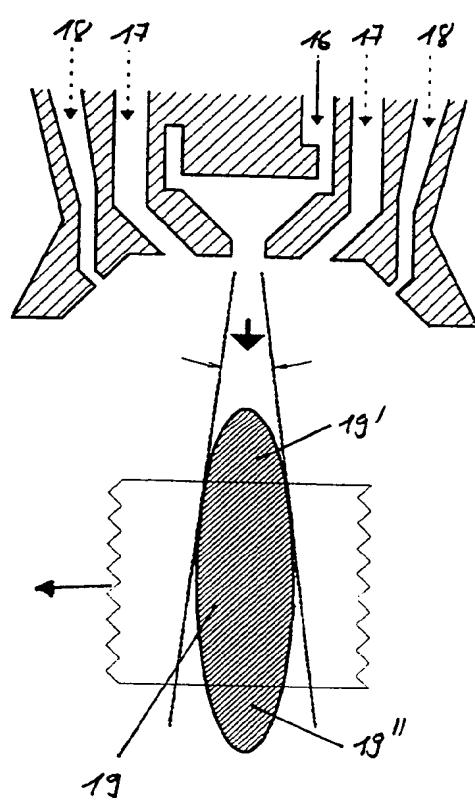


Fig. 4b

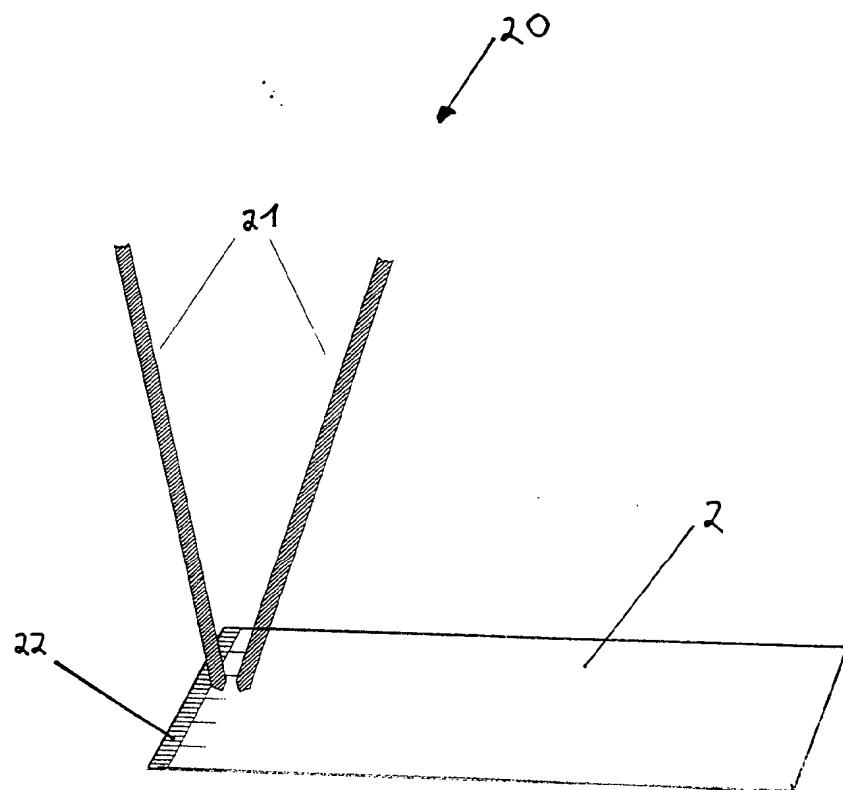


Fig. 5

